

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.011
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0066-10

综述

MicroRNA在糖尿病诊治中的应用前景*

向发¹, 吴红艳²

(1. 长江大学附属第一医院 内分泌科, 湖北 荆州 434099; 2. 荆州市第一人民医院
内分泌科, 湖北 荆州 434021)

摘要: 讨论microRNA和外泌体在糖尿病发病和治疗中的作用。MicroRNA是一类由21~25个核苷酸组成的小分子RNA,在基因表达调控中发挥着重要作用。该文介绍了miRNA的合成和功能,以及其在多种疾病中的失调,探讨了外泌体的形成和组成,并解释其如何通过携带特定的miRNA进行细胞间通信,分析了胰岛素的分泌和作用,以及糖尿病的发病机制。该文还讨论了与胰岛素分泌和葡萄糖稳态相关的miRNA。最后总结二甲双胍和GLP-1受体激动剂在糖尿病治疗中的效果,以及对miRNA、胰岛功能、胰岛素抵抗和葡萄糖稳态的影响。该文旨在全面了解miRNA、外泌体与糖尿病之间的关系,为寻找新的治疗靶点和策略提供思路。

关键词: 糖尿病; microRNA; 外泌体; 二甲双胍; GLP-1-Ra; 胰岛素

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The application prospect of microRNAs in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus*

Xiang Fa¹, Wu Hong-yan²

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434099, China; 2. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei 434021, China)

Abstract: This review discusses the role of microRNAs and exosomes in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. MicroRNAs are a class of small RNA molecules consisting of 21 to 25 nucleotides, which play an important role in the regulation of gene expression. This review first introduces the synthesis and function of microRNAs, as well as their dysregulation in a variety of diseases. Next, the formation and composition of exosomes are explored and how they mediate intercellular communication by carrying specific microRNAs is explained. Besides, the secretion and roles of insulin as well as the pathogenesis of diabetes mellitus are analyzed. The microRNAs related to insulin secretion and glucose homeostasis are also discussed. Finally, the efficacy of two commonly used drugs, metformin and GLP-1 receptor agonists, in the treatment of diabetes mellitus, and their effects on microRNAs, pancreatic islet function, insulin resistance, and glucose homeostasis are summarized. This review aims to comprehensively elucidate the relationship between microRNAs, exosomes and diabetes mellitus, and to provide insights for novel therapeutic targets and strategies.

Keywords: diabetes mellitus; microRNA; exosome; metformin; GLP1-Ra; insulin

MicroRNA (miRNA) 是长约 22 个核苷酸的单链 非编码 RNA 分子。近十年来, miRNA 分子被认为

收稿日期: 2023-06-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82070809)

[通信作者] 吴红艳, E-mail: jzsnfmzkzx@163.com; Tel: 18171893489

是真核生物基因组表达和功能的关键调节因子,其通过碱基插入与靶 mRNA 结合,从而抑制蛋白翻译或促进 mRNA 降解^[1]。miRNA 的生物合成分为几个阶段(见图1)。在哺乳动物中,pri-miRNA 在 RNA 聚合酶 Pol II 的作用下,随着基因组 DNA-miRNA 基因的转录在细胞核内产生,产生的 pri-miRNA 很快被核糖核酸酶 III 加工。前体 miRNA 在 RNA 转运蛋白 Exportin-5 的帮助下被转运到细胞质,在酶 Dicer 的作用下形成 miRNA 双链。miRNA 双链包含 2 个臂,其中一个为 RNA 诱导沉默复合体形成的主导臂,成为成熟的 miRNA。miRNA 靶向 mRNA,通过降

解靶 mRNA 和抑制 mRNA 的翻译过程来抑制 mRNA 的表达^[2]。因此,目前认为 miRNA 的主要作用是通过对 mRNA 的降解或翻译抑制来抑制蛋白质(如酶、受体、结构蛋白、激素和其他内在生物物质)的合成^[1]。此外,越来越多的研究表明,在生理学上,miRNA 可以调节多种过程,如细胞代谢、凋亡、增殖等^[3]。尽管许多研究表明 miRNA 在各种疾病的形成和发展中发挥着关键作用,但 miRNA 在这些疾病中的确切机制和具体信号通路尚不清楚,需要进一步研究。

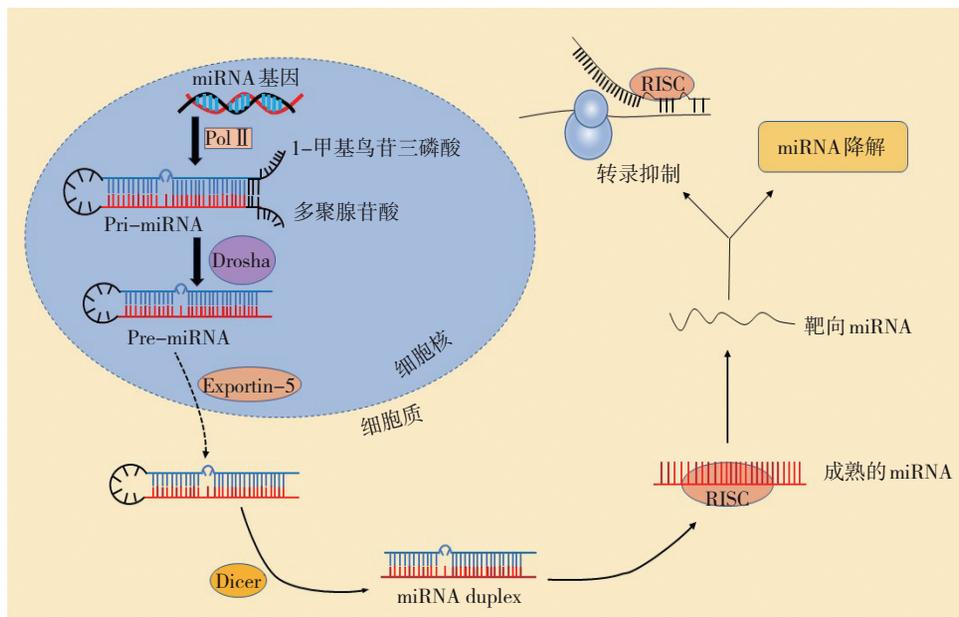


图1 miRNA的形成和作用机制

外泌体是近年来新兴的研究领域。外泌体是细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),本质上是直径为 50 ~ 150 nm 的细胞外囊泡,起源于核内体途径的晚期,并在多囊泡体与质膜融合的过程中分泌于细胞外空间^[4]。越来越多的证据表明,外泌体是细胞间和组织间重要的通讯方式,体内所有类型的细胞均可分泌外泌体,可通过细胞间和组织间信号调节和控制各种代谢过程^[5]。外泌体的形成分为几个阶段,细胞通过内吞作用形成早期内泌体,随后形成晚期内泌体,晚期内泌体被内质网和高尔基体修饰,形成含有外泌体的多囊泡(见图2)。大部分多囊泡与细胞膜融合,通过胞质胞吐作用分泌外泌体到细胞外环境,而一小部分在溶酶体的作用下被降解,合成良好的胞内外泌体含有蛋白质、脂质、核酸

等生物活性分子(DNA、miRNA、lncRNA、circRNA 等)^[6](见图3)。之后分泌到细胞外环境中的外泌体通过体液运输转运到不同位置,通过其负载的各种调节因子与靶细胞结合进行细胞间信号传导,进而调节各种代谢过程。

1 外泌体 miRNA 在多种代谢性疾病中的重要作用

外泌体 miRNA 在大多数生物过程和许多疾病中发挥着重要的调控作用,包括代谢性疾病、肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压、心血管疾病和神经系统疾病^[7]。有研究报道,血液中的 miRNA 可能是多囊卵巢综合征(polycystic

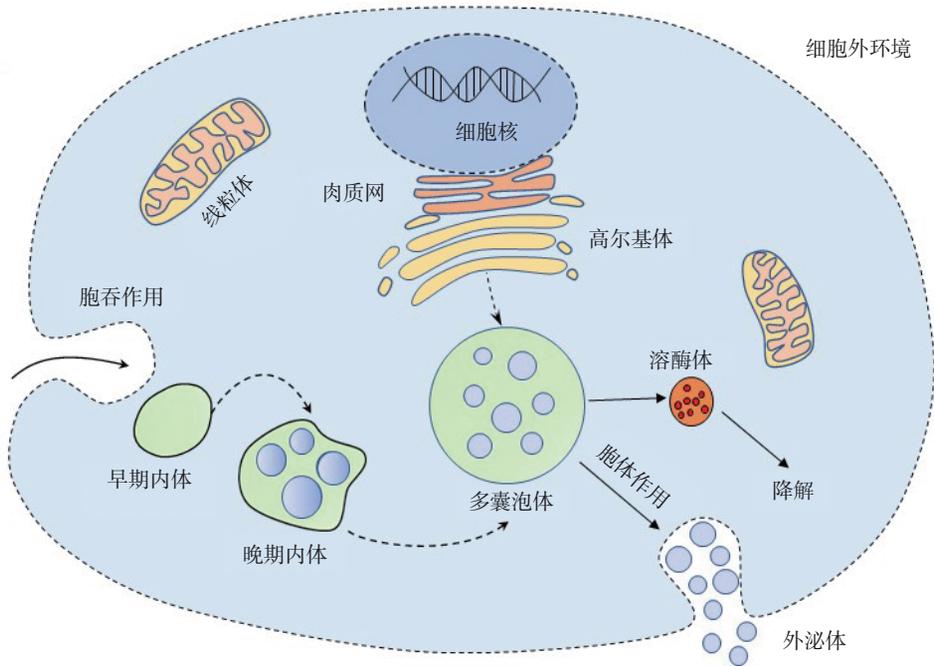


图2 外泌体的形成

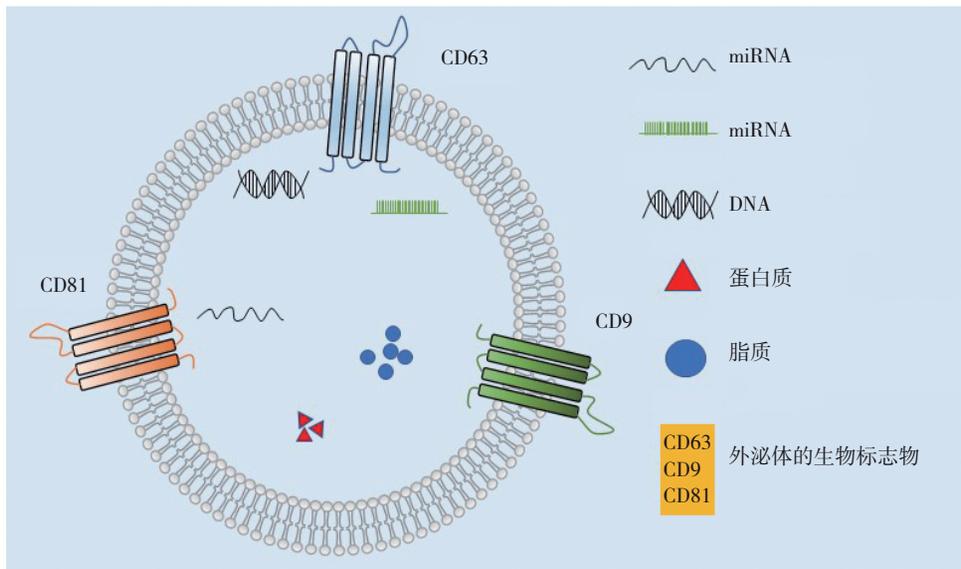


图3 外泌体的组成

ovary syndrome, PCOS)发展的预测因子^[8]。最近研究表明,卵泡液来源的外泌体可以通过调控PTEN介导的磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制PCOS的发展,这是由于卵泡液来源的外泌体产生的miR-18b-5p可以降低PTEN基因表达,促进PI3K/Akt/mTOR信号通路活化,从而改善PCOS^[9]。在肥胖、糖尿病人

群中,也有许多miRNA与脂肪细胞分化密切相关,其表达失调与肥胖的发生、发展密切相关^[10]。有研究表明,多种细胞来源的外泌体miRNA可通过调节靶细胞的胰岛素敏感性、细胞炎症、β细胞功能和β细胞凋亡来影响糖尿病相关过程^[11]。除了以上提到的,外泌体miRNA也在其他疾病领域显示出极大的相关性和重要性。

2 胰岛素与糖尿病的关系

2.1 胰岛素合成

糖尿病是一种多因素慢性疾病,其特征是存在或不存在进行性胰岛素抵抗,由于胰岛素的相对缺乏而导致血糖水平升高。胰岛 β 细胞对血糖变化敏感,而血糖水平是调节胰岛素分泌的最重要因素^[12]。当细胞膜外葡萄糖增加时,葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白-2进入细胞。在细胞质中,葡萄糖在细

胞质和线粒体中发生一系列氧化反应,导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)增加,ATP/腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)比值升高。升高的ATP/ADP比值导致ATP敏感性钾通道关闭,细胞膜去极化,进而导致电压门控L型钙通道的激活和大量 Ca^{2+} 向内流动。胞浆内 Ca^{2+} 浓度的增加导致含胰岛素的囊泡移动到细胞的内面并与细胞膜融合,通过胞质分裂将胰岛素释放到细胞外,并通过血运将其转运到靶细胞以发挥其生理作用^[13]。见图4。

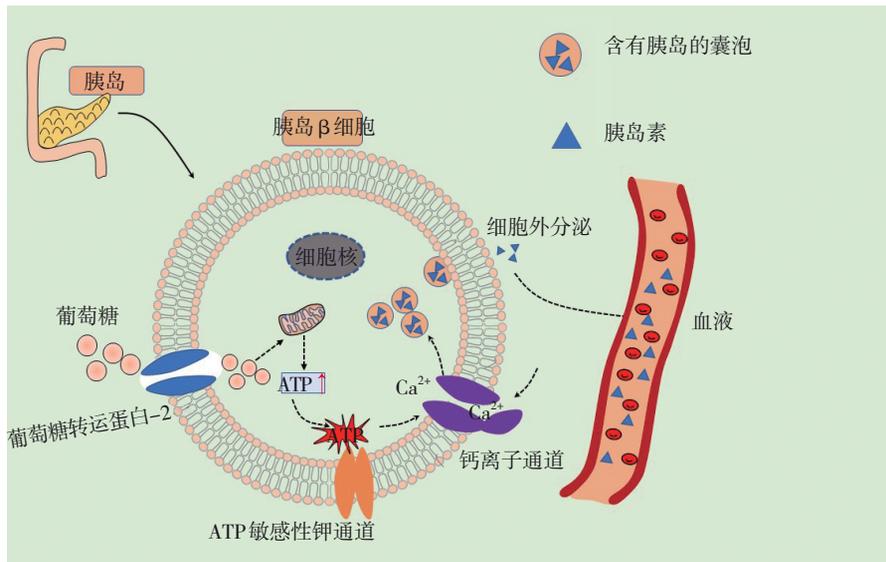


图4 胰岛素分泌机制

2.2 胰岛素的降糖机制

胰岛 β 细胞通过感知血液中的葡萄糖水平刺激胰岛素分泌,随后胰岛素通过血液运输扩散到全身。胰岛素与位于肌肉和脂肪细胞顶部的胰岛素受体结合,激活第二信使,最终导致细胞膜表面葡萄糖转运蛋白-4(glucose transporter 4, GLUT4)增加和血糖降低^[14](见图5)。当胰岛素与靶细胞膜上的胰岛素受体结合时,发生磷酸化,进而招募并激活PI3K,活化的PI3K催化细胞膜磷脂酰肌醇的磷酸化,产生磷脂酰肌醇二磷酸和三磷酸磷,Akt/PKB蛋白通过三磷酸磷脂酰肌醇被磷酸化2次,在细胞质中活化的Akt/PKB被激活,抑制蛋白AS160,抑制GLUT4转位,即活化的PI3K触发富含GLUT4的囊泡向细胞膜转位,增加细胞膜表面GLUT4,增加组织对葡萄糖的摄取,降低血糖^[14]。

3 miRNA在糖尿病中的重要意义

多项研究报道,循环miRNA水平可能是T2DM发生的预测因子。事实上,特定的miRNA表达谱与糖尿病的不同病理生理状态有关。有研究发现miRNA可以影响受体细胞的胰岛素敏感性和葡萄糖代谢^[15-16]。如XIONG等^[17]的研究证实miR-20b-5p在T2DM患者中表达显著上调,并进一步表明miR-20b-5p可转移到血管内皮细胞,靶向Wnt9b信号通路,从而负调控细胞功能和血管生成,减缓糖尿病患者伤口愈合和血管生成。此外,YAN等^[18]通过miRNA微阵列分析筛选糖尿病前期和新诊断T2DM患者血浆中差异表达的miRNA,并分析了糖尿病前期和新诊断T2DM患者的miRNA谱,提示miR-1249、miR-320b和miR-527可能是易感性的T2DM生物标志物。此外,miRNA还可以调节胰腺细胞的功能,调节细胞活性。事实上,其参与细胞分化和功能成

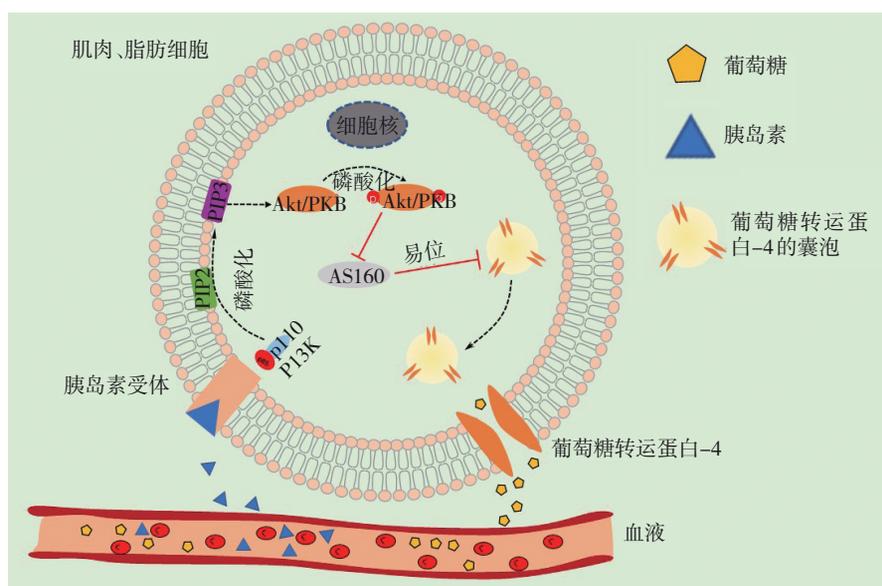


图5 胰岛素降糖机制

熟,调节胰岛素分泌和细胞存活,这意味着其可能是糖尿病的潜在治疗靶点^[19]。

4 二甲双胍与糖尿病

4.1 二甲双胍的降糖机制

二甲双胍是治疗 T2DM 的一线药物^[20]。目前普遍认为,二甲双胍通过作用于肝组织来发挥糖原降糖作用。肝脏是糖原的主要储存器官之一,在维持血糖稳态中发挥着重要作用。当血糖浓度高时,葡萄糖会在肝脏中合成并储存,从而降低血糖水平;当血糖浓度较低时,储存的糖原被分解为葡萄糖,从而提高血糖水平,维持机体的正常能量代谢。在肝脏中,胰岛素刺激肝细胞将葡萄糖储存为肝糖原,从而促进糖酵解和脂肪酸(fatty acids, FA)的合成;当胰岛素缺乏或不足时,其会促进肝脏的糖原分解、糖异生和酮酸合成,而肝脏的糖原分解和糖异生会产生更多的葡萄糖进入血管并提高血糖。当胰岛素缺乏且糖原缺乏时,肝脏甚至可能开始产生酮体,这是一种来自脂肪的替代燃料,来源于 FA 的分解。过量的酮体进入血管可引起酮症^[21]。目前普遍认为二甲双胍主要作用于肝脏,通过能量依赖和氧化还原机制抑制糖异生来发挥其降糖作用^[22-24]。此外,二甲双胍通过调节小肠功能来降低餐后血糖;刺激低血糖激素胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和胆汁酸的分泌。除上述作用外,二甲双

胍还可减轻肝脏和外周组织的胰岛素抵抗,减少肝糖原输出,改善肌肉组织对葡萄糖的摄取和利用,从而降低空腹血糖水平^[25]。见图6。

4.2 miRNA在二甲双胍降糖作用中的体现

由于 miRNA 在调节靶基因,如胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰腺细胞死亡方面的关键作用,使 miRNA 作为生物标志物或干扰物在糖尿病及其并发症中的作用越来越受到关注。另一方面,二甲双胍作为一种降糖药物,已被证明可以改变这些 miRNA 的表达,从而发挥潜在的保护作用^[26]。

4.3 miR-221、miR-222

早期研究发现二甲双胍可影响 T2DM 患者循环 miRNA 的表达。例如,循环 miR-221、miR-222 水平与二甲双胍的剂量呈负相关,与其他未服用二甲双胍的患者相比,服用二甲双胍的患者显著降低了循环 miR-221、miR-222 和 miR-140-5 的水平,并增加了 p27Kip1 mRNA 的表达^[27]。

4.4 miR-16、miR-155

二甲双胍已被证明可增强流感疫苗对糖尿病患者记忆 B 细胞和抗体产生的影响。DIAZ 等^[28]研究结果表明,二甲双胍可以通过增加激活诱导的胞嘧啶脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)的表达来改善和恢复 B 细胞功能和疫苗应答。由于 AID 与 B 细胞进行类别转换和体细胞超突变的能力呈正相关,而这是抗体亲和力成

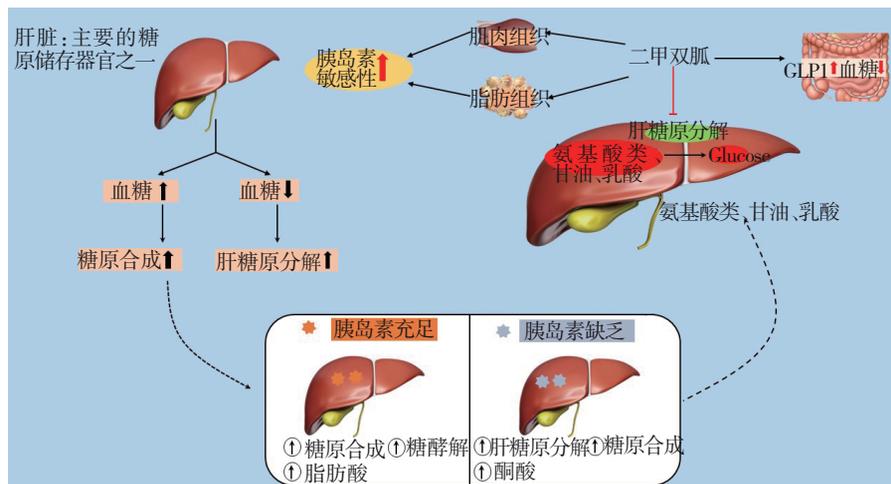


图 6 二甲双胍的降糖机制

熟所需要的^[29], DIAZ 等^[28]进一步评估了二甲双胍对 B 细胞 miR-155 和 miR-16 表达的影响, 实验结果表明, 在二甲双胍亚组中, miR-155 和 miR-16 表达显著下调。特别是 miR-16 可以降低 E47 转录因子的表达, 而 E47 对于 AID 的表达和抗体反应质量至关重要。此外, miR-155 与 AID mRNA 直接相互作用并抑制其表达^[30]。因此, 二甲双胍通过下调 miR-155 和 miR-16 表达, 进而降低 E47 转录因子的表达, 减少 B 细胞内部炎症和增加 AID 表达, 改善和恢复 B 细胞功能和免疫应答。

4.5 miR-147

二甲双胍已被证明可导致 T2DM 患者 miR-147 过度表达。MOEEZ 等^[31]研究发现, 与二甲双胍治疗无反应组和对照组相比, 二甲双胍治疗有反应组患者血液中 microRNA-147 表达升高。此外, 对 SLC22A3 基因的半定量 PCR 表达分析发现, 服用二甲双胍的患者 SLC22A3 mRNA 的表达明显低于其他组。因此, 服用二甲双胍的 T2DM 患者中 miR-147 过表达与 SLC22A3 基因表达下调密切相关。miR-147 可以靶向 SLC22A3 mRNA 的 3' UTR, miR-147 上调会导致 SLC22A3 mRNA 表达受抑制^[31]。此外, 有研究表明, 一些药物如二甲双胍的药效学受有机阳离子转运蛋白家族的影响。这些转运蛋白共有 3 个成员, 其中 OCT3 由位于染色体 6q26、6q27 上的 SLC22A3 基因编码^[32]。因此, miR-147 在 T2DM 患者血液中过表达, 通过抑制 SLC22A3 基因的表达, 进而抑制有机阳离子转运蛋白 OCT3、Na 的表达, 增强二甲双胍的疗效。

4.6 miR-126、miR-29a、miR-451 和 miR-26a

DENG 等^[33]使用二甲双胍作为降糖参考药物, 评估辣根对糖尿病大鼠的影响, 结果显示二甲双胍治疗降低了糖尿病大鼠血糖和肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 水平, 并改变葡萄糖代谢相关 miRNA 的表达。二甲双胍导致糖尿病大鼠肝脏中 miR-126 和 miR-29a 表达降低, 进一步研究表明 miR-126 和 miR-29a 参与 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路, 与 miRNA 调控胰岛素抵抗和糖代谢相关。IRS-1 的表达受 miR-126 和 miR-29a 的抑制。另一方面, 二甲双胍还参与调节叉头框蛋白 O1、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和 AKT-FO 信号通路的 mRNA 表达^[34]。

5 GLP-1 与糖尿病

5.1 GLP-1、GLP-1R

GLP-1 是一种由小肠 L 细胞分泌的分泌素。分泌素是一种来源于胃肠激素家族的肽, 在多种代谢功能中发挥关键作用。其在多种代谢功能中发挥重要作用, 包括脂蛋白代谢和脂质蓄积、对免疫系统的抗炎作用和葡萄糖稳态。由于这些分子除了减少胰高血糖素的分泌外, 还可以通过不同的机制改变胰岛素的敏感性和分泌, 因此目前被认为是治疗糖尿病最重要的药物之一^[35]。胰高血糖素样肽 1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 广泛表达于人体所有组织, 主要定位于胰岛细胞, 但也表达于胰岛 α 细胞^[36]。当人体进食时, 食物刺激刺激小肠 L 细胞分泌 GLP-1, 分泌的 GLP-1 通过血流运输到机体各组织, 并与相应的受体 GLP-1R 结合, 从而产

生各种生理效应,维持机体葡萄糖稳态和代谢(见图7)。促进细胞增殖和存活,抑制细胞凋亡,抑制胰高血糖素分泌,降低血糖水平^[37]。在外周组织中,GLP-1可以提高肌肉组织对胰岛素的敏感性,加速肌肉组织对葡萄糖的摄取和利用^[38]。GLP-1可以通过影响食欲、延迟胃排空、抑制胃肠动力等调节机体的葡萄糖代谢^[39]。GLP-1还可以促进脂质合成,抑制

脂质分解,从而增加葡萄糖消耗,降低血糖水平^[40]。然而有趣的是,GLP-1类似物可以减轻体重^[41]。这可能是基于GLP-1通过影响食欲、延迟胃排空、抑制胃肠动力等生理作用来减少葡萄糖和其他营养物质的摄入,从而达到减重的目的,这与前面提到的GLP-1促进脂肪合成、抑制脂肪分解从而增加葡萄糖消耗、降低血糖水平的生理作用并不矛盾。

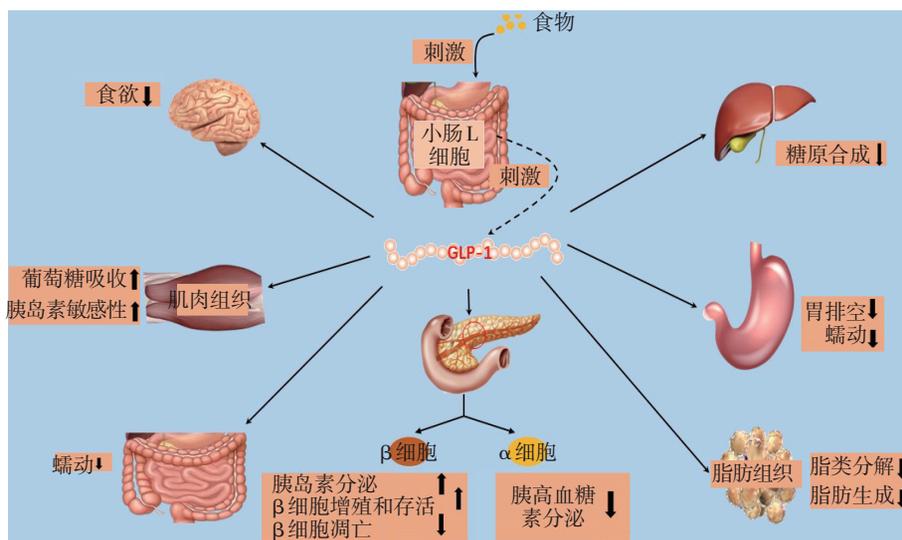


图7 GLP-1的生理作用

5.2 miRNA在GLP-1RA作用中的体现

目前GLP-1R激动剂或分泌素被认为是治疗T2DM的主要方法^[42]。GLP-1R激动剂是一种用于治疗T2DM的分泌素类似物。越来越多的证据表明,其对miRNA表达有影响,可以调节多个miRNA的表达,被认为是miRNA表达水平升高或降低的调节剂。

5.3 miR-139-5p

已有研究表明,miR-139-5p参与调控肿瘤细胞的凋亡。有研究显示,GLP-Ra-利拉鲁肽可以减少糖尿病大鼠胰腺组织和胰岛细胞瘤细胞的凋亡,实时荧光定量聚合酶链式反应和Western blotting检测靶基因胰岛素受体底物-1的mRNA和蛋白表达时发现,利拉鲁肽下调miR-139-5p,可导致mRNA和蛋白表达增加。此外,与对照组相比,糖尿病大鼠胰腺组织miR-139-5p表达升高,而利拉鲁肽处理后miR-139-5p表达降低^[43]。

5.4 miR-192

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DKD)是糖尿

病的并发症之一,在临床治疗中发现GLP-1Ra-艾塞那肽治疗DKD效果良好,但作用机制尚不明确。JIA等^[44]研究发现,与单纯高糖处理的HK-2细胞相比,艾塞那肽和高糖预处理的HK-2细胞来源的EVs被正常的HK-2细胞摄取,导致FN和Col-I水平下降。此外,高糖和艾塞那肽预处理以p53依赖的方式降低HK-2细胞和细胞外囊泡中miR-192的表达。最后,JIA等^[44]还证明艾塞那肽通过miR-192-GLP-1R通路改善肾纤维化,提示艾塞那肽调控GLP-1R的新通路,艾塞那肽通过抑制细胞外囊泡中miR-192的表达,从而下调GLP-1R来保护肾细胞。因此,艾塞那肽可能通过调控miR-192的表达发挥肾脏保护作用。

二甲双胍和GLP-1受体激动剂均是目前临床治疗T2DM的首选和一线药物,且如前文所述,不难看出糖尿病药物在维持血糖稳态、改善胰岛素敏感性和胰岛功能等方面与miRNA表达密切相关。此外,最近的研究发现二甲双胍还可以预防癌症,二甲双胍的抗癌活性是通过直接调控miRNA来介导的,miRNA可以进一步在代谢或癌前通路上调控下

游的几个基因^[45]。许多研究表明, GLP-1 受体激动剂可通过调节 miRNA 表达使心血管疾病获益。

6 未来的前景

miRNA 通过与靶 mRNA 结合来控制基因表达、诱导 mRNA 降解或抑制蛋白质翻译^[46]。目前,人类 DNA 中估计有超过 45 000 个 miRNA 靶点,影响近 60% 的编码基因^[47]。相反,多种基因表达的调控对人类各种疾病的发生、发展至关重要。糖尿病是一种不再与富裕有关的疾病,其患病率和发病率近几十年来在全球范围内呈上升趋势^[48]。因此,糖尿病的流行需要发展新的治疗和预防策略,以减缓这种使人衰弱的疾病的扩大。识别糖尿病风险人群很重要,因为早期干预可能会延迟甚至阻止疾病的全面发展,并避免糖尿病相关并发症的出现。因此,需要新的诊断方法在疾病表现之前检测出不同模式的糖尿病,需要新的生物标志物在人群中识别高危个体,以便早期预防和早期诊断。糖尿病前期患者和正常人的血液中存在特异性 miRNA 的差异表达,与糖尿病的发生、发展密切相关。这为今后筛查糖尿病高危人群提供了新的筛查工具。此外, miRNA 领域的最新进展为新老药物在临床治疗中的作用机制研究提供了新的见解。二甲双胍、GLP-1 等药物可以通过控制相关 miRNA 的表达,从而影响相关通路,改善胰岛素抵抗和糖代谢。因此,为未来开发靶向各种疾病的 miRNA 药物提供了理论依据,为其提供了新的研究方向。

1 型糖尿病是糖尿病类型之一,是一种复杂的自身免疫性疾病,主要影响儿童和青少年^[49]。1 型糖尿病无法治愈,患者终生依赖胰岛素注射;胰岛素治疗的新方法(如胰岛素泵、连续血糖监测和混合闭环系统)正在开发中。最新研究也表明, miRNA 在调节胰岛细胞活性方面发挥着重要作用。事实上, miRNA 参与细胞分化和功能成熟,调节胰岛素分泌和细胞存活,并与胰腺细胞增殖和凋亡密切相关。然而, miRNA 不能在血液中稳定存在,容易被血浆核糖核酸酶快速降解,但被外泌体包裹的 miRNA 在循环中高度稳定,因此可以通过分泌含相关 miRNA 的外泌体来调节和控制人体的相关病理、生理机制,并通过血液运输,从而进行细胞间和组织间的信息交换。此外, miRNA 是外泌体装载的货

物之一,外泌体在细胞和组织之间的信息交换也主要由外泌体中的 miRNA 控制。因此,未来学者可能对特定的 miRNA 进行编辑,使 miRNA 具有促进胰腺细胞增殖和抑制其凋亡的作用,然后通过构建外泌体作为转运载体,通过血液转运稳定到达胰腺,发挥其生理效应,从根本上治疗 1 型糖尿病。

7 总结

miRNA 通过诱导沉默复合体的形成、降解 mRNA 或通过 mRNA 结合抑制 mRNA 的翻译过程来影响基因表达,是基因表达的重要调节因子。人 miRNA 对靶细胞的调控是通过外泌体旁分泌实现的,使调节因子装载到外泌体中,从而稳定在循环中,并将其转运到相应的靶细胞和器官,发挥对基因表达的调控作用。本文详细阐述了 miRNA 的调控机制、外泌体的形成和分泌机制,以及外泌体内容物的类型;此外,还详细描述了糖尿病的发病机制以及糖尿病中最重要的激素胰岛素的分泌和降糖机制,强调了胰岛素在调节血糖稳态中的重要作用;最后,还介绍了糖尿病治疗的首选药物和一线新旧药物的降糖生理作用,揭示了目前糖尿病治疗的新旧药物二甲双胍和 GLP-1 受体激动剂可改善糖尿病相关的胰腺细胞功能,刺激胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗。miRNA 可作为筛选前驱疾病高危人群的临床相关指标、药物开发的靶基因、生物标志物以及根治性治疗的新方式。

参 考 文 献 :

- [1] CORREIA de SOUSA M, GJORGJEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6249.
- [2] SHENOY A, BLELLOCH R H. Regulation of microRNA function in somatic stem cell proliferation and differentiation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(9): 565-576.
- [3] KOZOMARA A, BIRGAOANU M, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155-D162.
- [4] 郭春, 叶小康. 间充质干细胞胞外囊泡的研究及应用进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(6): 79-84.
- [5] YUAN F L, WU Q Y, MIAO Z N, et al. Osteoclast-derived extracellular vesicles: novel regulators of osteoclastogenesis and osteoclast-osteoblasts communication in bone remodeling[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 628.
- [6] JEPPESEN D K, FENIX A M, FRANKLIN J L, et al.

- Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.e18.
- [7] LI C, NI Y Q, XU H, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 383.
- [8] JIANG X, LI J Y, ZHANG B Q, et al. Differential expression profile of plasma exosomal microRNAs in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3): 782-792.
- [9] ZHOU Z, TU Z H, ZHANG J, et al. Follicular fluid-derived exosomal MicroRNA-18b-5p regulates PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to inhibit polycystic ovary syndrome development[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2520-2531.
- [10] THOMOU T, MORI M A, DREYFUSS J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
- [11] SUN Y, ZHOU Y C, SHI Y, et al. Expression of miRNA-29 in pancreatic β cells promotes inflammation and diabetes via TRAF3[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(1): 108576.
- [12] 杜娟, 王若梅, 陈婧, 等. 超短期胰岛素强化治疗对住院 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 84-88.
- [13] SIMS E K, CARR A L J, ORAM R A, et al. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy[J]. *Nat Med*, 2021, 27(7): 1154-1164.
- [14] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.
- [15] JIMÉNEZ-LUCENA R, CAMARGO A, ALCALÁ-DIAZ J F, et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-12.
- [16] JIMENEZ-LUCENA R, ALCALA-DIAZ J F, RONCERO-RAMOS I, et al. miRNAs profile as biomarkers of nutritional therapy for the prevention of type 2 diabetes mellitus: from the CORDIOPREV study[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1028-1038.
- [17] XIONG Y, CHEN L, YAN C C, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p inhibition restores Wnt9b signaling and reverses diabetes-associated impaired wound healing[J]. *Small*, 2020, 16(3): e1904044.
- [18] YAN S Y, WANG T Q, HUANG S W, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(5): 693-702.
- [19] SCHERM M G, DANIEL C. miRNA regulation of T cells in islet autoimmunity and type 1 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(9): 41.
- [20] FLORY J, LIPSKA K. Metformin in 2019[J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1926-1927.
- [21] RUI L Y. Energy metabolism in the liver[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(1): 177-197.
- [22] FORETZ M, GUIGAS B, VIOLLET B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 569-589.
- [23] HE L. Metformin and systemic metabolism[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(11): 868-881.
- [24] LAMOIA T E, SHULMAN G I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 77-96.
- [25] BAUER P V, DUCA F A, WAISE T M Z, et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 101-117.e5.
- [26] WANG G, LIN F, WAN Q, et al. Mechanisms of action of metformin and its regulatory effect on microRNAs related to angiogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105390.
- [27] COLEMAN C B, LIGHTELL D J Jr, MOSS S C, et al. Elevation of miR-221 and -222 in the internal mammary arteries of diabetic subjects and normalization with metformin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374(1/2): 125-129.
- [28] DIAZ A, ROMERO M, VAZQUEZ T, et al. Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and type-2 diabetes[J]. *Vaccine*, 2017, 35(20): 2694-2700.
- [29] FRASCA D, LANDIN A M, LECHNER S C, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5283-5290.
- [30] FRASCA D, DIAZ A, ROMERO M, et al. MicroRNAs miR-155 and miR-16 decrease AID and E47 in B cells from elderly individuals[J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2134-2140.
- [31] MOEEZ S, RIAZ S K, MASOOD N, et al. Evaluation of the rs3088442 G>A SLC22A3 gene polymorphism and the role of microRNA 147 in groups of adult Pakistani populations with type 2 diabetes in response to metformin[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(2): 128-135.e3.
- [32] CHEN E C, LIANG X M, YEE S W, et al. Targeted disruption of organic cation transporter 3 attenuates the pharmacologic response to metformin[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1): 75-83.
- [33] DENG N, GUO R X, ZHENG B S, et al. IRS-1/PI3K/Akt pathway and miRNAs are involved in whole grain highland barley (*Hordeum vulgare* L.) ameliorating hyperglycemia of db/db mice[J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 9535-9546.
- [34] YANG W M, JEONG H J, PARK S Y, et al. Induction of miR-29a by saturated fatty acids impairs insulin signaling and glucose uptake through translational repression of IRS-1 in myocytes[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(13): 2170-2176.
- [35] MA X X, LIU Z H, ILYAS I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 2050-2068.
- [36] SAIKIA M, HOLTER M M, DONAHUE L R, et al. GLP-1 receptor signaling increases PCSK1 and β cell features in human α cells[J]. *JCI insight*, 2021, 6(3): 141851.
- [37] WEI R, CUI X N, FENG J, et al. Dapagliflozin promotes beta cell regeneration by inducing pancreatic endocrine cell

- phenotype conversion in type 2 diabetic mice[J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154324.
- [38] WANG N S, TAN A W K, JAHN L A, et al. Vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 are preserved in skeletal and cardiac muscle microvasculature but not in conduit artery in obese humans with vascular insulin resistance[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(3): 634-642.
- [39] DRUCKER D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 740-756.
- [40] WATT M J, MIOTTO P M, DE NARDO W, et al. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1367-1393.
- [41] DRUCKER D J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity[J]. *Mol Metab*, 2022, 57: 101351.
- [42] GILBERT M P, PRATLEY R E. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 178.
- [43] CHEN J, YU Y, CHEN X L, et al. MiR-139-5p is associated with poor prognosis and regulates glycolysis by repressing PKM2 in gallbladder carcinoma[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12510.
- [44] JIA Y J, ZHENG Z J, GUAN M P, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5): 1-13.
- [45] ZHANG Y Q, CHEN R F, DENG L L, et al. The effect of metformin on the proliferation, apoptosis and CD133 mRNA expression of colon cancer stem cells by upregulation of miR-342-3p[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4633-4647.
- [46] KOSAKA N, IGUCHI H, YOSHIOKA Y, et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17442-17452.
- [47] FRIEDMAN R C, FARH K K H, BURGE C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [48] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2021[EB/OL]. [2023-06-09]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [49] FRØRUP C, MIRZA A H, YARANI R, et al. Plasma exosome-enriched extracellular vesicles from lactating mothers with type 1 diabetes contain aberrant levels of miRNAs during the postpartum period[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744509.

(李科 编辑)

本文引用格式: 向发, 吴红艳. MicroRNA 在糖尿病诊治中的应用前景[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 66-75.

Cite this article as: XIANG F, WU H Y. The application prospect of microRNAs in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 66-75.